

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE

PROFESSEUR ED. FROMMEL

**UN NOUVEAU SEL DE CALCIUM INJECTABLE
A RADICAL BIOLOGIQUE :**

**LE SEL DOUBLE
DE CALCIUM
DES ACIDES LACTIQUE ET PYRUVIQUE**

SYNTHÈSE ET EXPÉRIMENTATION ANIMALE

THÈSE

**PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

Abdol Reza ETEMAD MOGHADAM

DE

TÉHÉRAN (IRAN)

Thèse n° 2599

AMBILLY

COOPÉRATIVE « LES PRESSES DE SAVOIE »

1958

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE

PROFESSEUR ED. FROMMEL

**UN NOUVEAU SEL DE CALCIUM INJECTABLE
A RADICAL BIOLOGIQUE :**

**LE SEL DOUBLE
DE CALCIUM
DES ACIDES LACTIQUE ET PYRUVIQUE**

SYNTHÈSE ET EXPÉRIMENTATION ANIMALE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Abdol Reza ETEMAD MOGHADAM

DE

TÉHÉRAN (IRAN)

Thèse n° 2599



AMBILLY

COOPÉRATIVE « LES PRESSES DE SAVOIE »

1958

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le
Professeur E. FROMMEL, autorise l'impression de la
présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion
sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 Octobre 1958.

Le Doyen :
R. MONTANT.

Thèse N° 2599.

A la Mémoire de Son Excellence Monsieur Ismaïl Mérat,
ancien Ministre de l'Education,
en témoignage de ma profonde gratitude.

Nous remercions Monsieur le Professeur Ed. FROMMEL, Directeur de l'Institut de Thérapeutique expérimentale d'avoir bien voulu nous autoriser à puiser la matière de cette thèse dans ses dossiers.

Nos remerciements vont également à Monsieur le Privat-docent C. FLEURY, Docteur ès Sciences et en Médecine, pour son aide dans la rédaction de ce travail.

INTRODUCTION

Le problème de la calcithérapie par voie parentérale a été l'un de ceux auxquels les cliniciens ont sans cesse attaché le plus grand intérêt ; cela se justifie d'ailleurs si l'on sait que l'absorption par voie entérale des sels de calcium se trouve très limitée chez l'homme.

Nombre de considérations physico-chimiques et biologiques entrent en jeu pour la solution efficace de ce problème.

En effet, depuis que le calcium est entré dans la thérapeutique usuelle, son rôle n'a cessé de s'accroître, si bien que le problème clinique s'est doublé de recherches expérimentales pour situer mieux son point d'attaque pharmacodynamique.

Aux anciennes données qui font du calcium un élément important de l'équilibre électro-ionique et qui serait la base de régulations nerveuse et musculaire (Ecole de Zondek²⁸), se sont ajoutées d'autres notions, tout aussi importantes, et qui par leur complexité méritent une courte analyse.

Ce sont ces quelques points que nous voudrions esquisser brièvement avant d'aborder le problème d'ordre chimique de la composition d'un nouveau sel de calcium.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ROLE PHYSIOLOGIQUE DU CALCIUM ET SON METABOLISME

Nous savons que la régulation ionique de notre organisme obéit à un jeu complexe, dont les voies empruntent au système nerveux des relais importants, nous ne pouvons plus considérer le calcium comme un corps simple, et devons désormais le relier étroitement aux inter-réactions métaboliques de notre organisme, le rôle actif du calcium étant conditionné par ces dernières.

L'image que nous nous faisons de cette régulation n'est certes que très parcellaire, quelques faits cependant se détachent sur la trame du tableau. Ces quelques repères nous guideront dans notre raisonnement pharmacodynamique.

Les besoins de l'adulte en calcium sont très diversement appréciés selon les auteurs, et sont en moyenne d'un gramme par jour mais cette quantité journalièrement nécessaire en principe, dépend beaucoup :

- 1) du rapport $\frac{Ca}{P}$ de l'alimentation (optimum entre 1 et 1,3)
- 2) des facteurs accessoires de l'alimentation et de l'état hormonal du sujet.

Le 99 % du calcium total se trouve dans le squelette sous forme de phosphate et accessoirement de carbonate. Le calcium non osseux atteint seulement 15 gr. environ.

L'apport quotidien de calcium est de 0,75 à 1,50 gr. (plus élevé dans certaine condition physiologique : croissance, grossesse, allaitement).

Le calcium nécessaire à l'organisme se trouve sous forme de chaux dans certains aliments comme : le fromage, le lait, le jaune d'œuf, les céréales et l'eau potable. La résorption intestinale du calcium est favorisée par l'acidité. L'excrétion se fait par les matières fécales (60 à 80 %) et les urines.

Le calcium se trouve dans nos tissus et dans le sang à une concentration de 9,5 à 11 mg %. Dans le sang, trois formes physico-chimiques se rencontrent. Le taux du calcium diffusible au travers des membranes cellulaires est de 6 mg %, le calcium non diffusible, colloïdal, atteint 4 mg % (liaison avec les protéines et lipoides vraisemblablement). Cette dernière fraction constitue pour le sang une réserve calcique à laquelle il est fait appel lorsque la fraction ionisée subit une diminution.

Le taux du calcium ionisé est d'environ 2 mg %, il dépend étroitement de l'état acido-basique, un état acidotique favorisant la forme ionique, une alcalose au contraire l'inhibant. De ce fait la concentration

ionique du calcium peut s'exprimer grossièrement par le quotient classique de Rona et Takahashi :

$$\text{Ca}^{++} = C \frac{\text{H}^+}{\text{HCO}_3^-}$$

La calcithérapie sera donc acidifiante et agira, au point de vue pharmacodynamique, le mieux en milieu acide, puisque le calcium ionique est, selon toute apparence, le plus actif. Une bonne part d'ailleurs de l'action pharmacodynamique du calcium est liée à cette notion; nous devons donc tenir compte de ce facteur pour le choix d'un radical de base d'un sel à usage thérapeutique.

Le taux du calcium total sanguin est d'une remarquable stabilité autour de 10 mg % ; une variation de 2 à 3 mg % en plus ou en moins est déjà importante. On a donc conclu de cette stabilité et du fait que l'injection de calcium ne la modifie que temporairement, (Rothlin²², Lieberman¹⁷, Hétényi^{13, 14}, Jensen¹⁵) un argument en défaveur soit du rôle que peut jouer le calcium soit en pathologie, soit en thérapeutique.

Mais en arguant ainsi, on a oublié que si le taux total du calcium ne joue pas un rôle primordial, le glissement mutuel des fractions ionisables, diffusibles ou non diffusibles, peut acquérir une signification de premier plan, et qu'il en va de même dans l'action thérapeutique.

Si nous admettons donc que l'état physico-chimique du calcium conditionne surtout son rôle en physiologie et en pathologie il est plus que vraisemblable que le mécanisme de cette action doit être recherché également dans les conditions physico-chimiques de la perméabilité cellulaire, qui est en étroite relation avec le bombardement ionique des électrolytes.

Dans les conditions physiologiques optimum, l'état d'hydratation sera conditionné par la présence des ions Na et K qui augmentent la rétention de l'eau et par les ions de calcium déshydratants. On sait bien que le rapport Na-K-Ca doit être considéré comme l'une des constantes de l'organisme (Bladergroen).

Il n'est nullement besoin de penser que l'action du calcium dépend de la seule pénétration de cet électrolyte dans le corps cellulaire ; il est infiniment plus probable que le calcium agit en tant que modificateur de la barrière cellulaire pour les électrolytes satellites.

Or l'expérimentation, même grossière, montre que le calcium diminue la perméabilité cellulaire. Cet abaissement se démontre déjà dans le règne végétal et en expérimentation animale les nombreuses observations faites sur les organes détachés le prouvent d'une façon indiscutable : formation d'œdème dans les organes détachés perfusés par du liquide pauvre en calcium.

En clinique enfin, le rôle anti-inflammatoire que joue le calcium est manifeste et l'on en use largement.

PHARMACOLOGIE DU CALCIUM

L'action pharmacologique du calcium se résume en grande partie par ce slogan : *le calcium diminue la perméabilité cellulaire*.

En effet, le calcium a une action anti-exsudative et anti-inflammatoire démontrée par différentes expériences, entre autres celles de Chiari et Januschke⁶ et de Rothlin²². Ce dernier a montré que l'injection préventive, sous-cutanée ou endoveineuse, de calcium Sandoz empêchait, chez le lapin, la formation d'un exsudat par le sulfate de cuivre ; mais cette protection ne serait pas due à un effet hypotenseur²⁵. Une pommade contenant du calcium est proposée contre les brûlures de l'ypérite²⁴. Son effet anti-allergique (Kallos¹⁶) est important.

Parallèlement à l'effet anti-inflammatoire et anti-exsudatif, le calcium stimule la phagocytose (Hamburger et Hekma¹²).

Un cœur isolé ne bat plus sans calcium (Ringer¹⁹, Rothlin²¹) ; le calcium a des effets à peu près semblables à ceux de la digitale : actions tono- et inotrope positives, bathmotrope négative et dromotrope positive. Berliner³ étudiant l'effet d'injections intraveineuses de gluconate de calcium (10 cm³ à 20 %) sur le cœur humain a observé à l'E.C.G. un aplatissement ou inversion de l'onde T dans 92 % des cas, et de P dans 54 %, accompagnés d'une bradycardie notable dans 67 % des cas.

Le calcium produit encore une hypertension²⁶ due en partie à une hyperadrénalinémie.

Cet ion est vaso-dilatateur²⁷, des vaisseaux coronaires en particulier¹⁸.

Il a des effets diurétiques ; d'après Blum et coll.^{4, 5} il s'agirait d'une action indirecte, le calcium déplacerait les ions sodium du sang et éliminerait ainsi un des principaux facteurs de la rétention hydrique.

Enfin il est nécessaire à la coagulation du sang et du lait. Il augmente les contractions du muscle strié et prolonge son relâchement. Sur le péristaltisme des muscles lisses, il inhibe le tonus.

Les sels de calcium ne montrent guère de toxicité qu'à dose forte par voie intra-veineuse. Les sels organiques, lactique et acétique⁹ ou gluconique et mannitique²¹ sont moins toxiques que le CaCl₂⁹ ou que l'ion Ca²¹. Le calcium neutralise la narcose au magnésium²¹.

Enfin, nous reviendrons sur l'action du calcium sur le système nerveux central, ainsi que sur le système nerveux végétatif.

Ces quelques rappels de physiologie et de pharmacodynamie générales montrent déjà que le calcium est important pour la vie cellulaire

et que la cellule est très sensible à la calcithérapie. Le rôle cellulaire du calcium ainsi démontré met en évidence les avantages que l'on peut en tirer dans tout ce qui touche la pathologie protoplasmique due à un déséquilibre d'échange intercellulaire. *De cette fonction dépend toute la thérapeutique antianaphylactique, antiallergique, antitoxique, antioedémateuse du calcium*, tous déséquilibres qui frappent électivement la fonction de la membrane cellulaire.

Beaucoup plus intéressant, selon nous, est le rôle du calcium sur le système nerveux, quoique ce rôle ne puisse être dissocié de l'action physicochimique sur la cellule.

D'une façon générale le calcium exerce une action sédative et antispasmodique. On le classe actuellement comme un coferment de la cholinestérase (Ammon¹).

L'on a considéré le calcium tantôt comme un corps sympathicotonique, tantôt comme un vagotrope. Cette controverse a cédé actuellement devant l'évidence de l'action amphotonique du calcium, depuis que Rothlin et d'autres auteurs^{2, 21, 26}, ont démontré que le calcium exerce une action vagotonique dans sa première période qui est influençable par l'atropine, et qu'à cette phase succède une seconde à prédominance sympathicotonique. Ce jeu est vraisemblablement conditionné par l'état de la substance périinfundibulaire, qui joue un rôle de tout premier plan (Demole⁷) en tant que centre relai de la régulation métabolique.

Cette influence nerveuse est capitale pour la bonne compréhension de la calcithérapie ; elle se traduit en effet par une série de phénomènes qui intéressent directement la clinique. Le calcium peut rompre momentanément le cercle vicieux du déséquilibre vaso-sympathique.

On note subjectivement une diminution de l'excitabilité cérébrale, expérimentalement un abaissement du seuil de la réflectivité des centres encéphaliques et médullaires (Frommel et coll.¹¹), enfin cliniquement et expérimentalement une tendance au sommeil, en bref, une action sédative dépendant du système nerveux central.

Au point de vue du système neuro-végétatif, le premier effet ressenti par le malade à l'injection intra-veineuse de calcium est une sensation de chaleur qui débute en général dans la gorge et qui s'étend ensuite à divers territoires. Cette action est d'ordre vasomoteur ; l'oreille du lapin injectée montre une forte dilatation artériolaire. Le cœur se met en bradycardie, la pression systolique peut varier en sens contraire selon l'affection dont est atteint le malade ; l'expérimentation et la clinique montrent que la pression diastolique s'abaisse, favorisant ainsi la détente ventriculaire (Rothberger et Winterberg²⁰).

Rothlin²³ a montré que l'excitabilité à l'adrénaline du cœur isolé de grenouille disparaît en absence de calcium et que, dans les mêmes conditions la digitoxine, bien que fixée sur le myocarde, ne peut agir.

Certains auteurs ont même prétendu que le calcium renforce l'action de la digitale ou sensibilise le cœur à l'action de celle-ci. Les contrôles cliniques sont d'ailleurs à cet égard fort douteux et il est vraisemblable que les auteurs ont confondu les résultats de l'expérimentation sur le cœur détaché, qui démontrent la nécessité du calcium dans le liquide de perfusion pour l'automatisme cardiaque, avec l'effet des glucosides (Fischer ⁸).

Expérimentalement, on a pu montrer, par l'enregistrement couplé de l'électro-cardiographe et du kymographe, que les courbes de pression et du rythme cardiaque se rapprochent de celles de la digitale : bradycardie sinusale avec retard de la conductibilité pouvant aller au bloc, renforcement tonotrope du ventricule (Frommel ¹⁰).

Cette brève analyse précise le rôle que joue le calcium sur le système nerveux central et végétatif et en fait comprendre les points d'application clinique : sont justiciables de la calcithérapie tous les syndromes de déséquilibre neuro-végétatif tels qu'asthme, urticaire, migraine, rhume des foins, symptômes d'hypertonie ou d'asthénie, désordres cardio-vasculaires et nerveux.

Mais là ne s'épuise pas l'action biologique du calcium. Le fonctionnement du rein, dont le mécanisme se résume en phénomènes d'exosmose et d'endosmose, n'échappe pas à l'action du calcium. Le calcium serait diurétique selon Blum et son école. Le mécanisme de cette diurèse est cependant infiniment complexe, voire même contradictoire. Il est vraisemblable que la diurèse qu'ont observée certains cliniciens est due à une augmentation de la pression colloïdo-osmotique du sang. Le calcium mobilise en outre le glycogène hépatique.

Nous ne rappelons ici que pour mémoire le rôle qui est dévolu au calcium dans l'ostéogénèse des troubles pathologiques du système osseux.

THERAPEUTIQUE.

D'après ce que nous venons d'exposer brièvement le calcium est un médicament qui s'emploie très fréquemment en clinique, son emploi thérapeutique vise d'une part la reminéralisation, de l'autre un effet cellulaire et nerveux.

En ce qui concerne la reminéralisation, il est employé dans la tétanie, la spasmophilie, les troubles du métabolisme osseux, et les fractures.

Quant à la transminéralisation il est employé dans les processus exsudatifs et inflammatoires, les affections allergiques (urticaire, eczéma, oedème de Quincke, maladie sérique, rhume des foins, asthme, intoxications médicamenteuses, piqûres et morsures de quelques animaux venimeux, rhumatisme) ainsi que les manifestations de la transfusion sanguine, les hémorragies, les troubles circulatoires, les troubles neuro-végétatifs, les toxicoses gravidiques et diverses intoxications.

Par voie intra-veineuse lente on peut en administrer un à deux gr. par jour. Le calcium est à éviter en cas d'asystolie, ou s'il y a danger de thrombose.

LES DIFFERENTS SELS DE CALCIUM EMPLOYES EN CLINIQUE

Tous les sels de calcium, ordinairement administrés par voie buccale sont insolubles jusqu'à l'intestin grêle. Nous pouvons donner comme exemple, le chlorure de calcium utilisé autrefois contre les diarrhées surtout du tuberculeux, ainsi que le lactate de calcium.

Ces médications sont abandonnées aujourd'hui au profit des sels de calcium solubles et injectables par voie parentérale.

Nous n'envisageons ici que les sels de calcium injectables, la thérapeutique calcique orale pouvant se réaliser par un grand nombre de sels dont la résorption et l'effet thérapeutique sont lents et inconstants.

L'injection d'un sel calcique soit dans les muscles, soit de préférence dans le sang lui-même, présente un avantage incontestable, celui d'une action rapide, indispensable pour rompre le cercle vicieux.

En effet, l'injection de calcium rentre dans l'ordre des médications de « pointe » qui doivent agir sûrement. Or tout le problème des sels calciques injectables roule autour de deux pôles : d'une part celui de la solubilité et de la stabilité, de l'autre celui d'un radical de support biologique, puisque ce radical ne doit en aucun cas avoir une action nocive ou contrariante.

La première solution de ce problème est celle de l'injection intra-veineuse de *chlorure de calcium* à 5 ou 10 %. Ces injections cependant ont deux désavantages certains : le premier est celui de l'action corrosive du chlorure de calcium qui, s'il n'est pas injecté strictement dans la veine, peut aboutir à des eschares, le second est que le chlorure de calcium apporte à l'organisme une surcharge chlorée, rarement désirée.

Les premières injections de chlorure de calcium furent pratiquées surtout pour lutter contre la diarrhée des tuberculeux ou contre l'hémoptysie.

La seconde solution, la plus brillante, est sans aucun doute la création par la firme Sandoz du *galactogluconate*, qui donne au calcium un support de biose parfaitement physiologique.

Il existe à côté du calcium Sandoz, une infinité d'autres sels calciques injectables, dont les gluconates simples. Mais il faut se rappeler que les gluconates ne sont que peu solubles et peu stables, et que pour favoriser leur solubilité, les chimistes ont ajouté aux solutions d'autres corps, tel que l'acide borique, qui sont toxiques. Les autres solutions ont toutes contre elles le fait qu'elles sont mal supportées par le tissu musculaire, de telle sorte qu'elles ont donné des déboires en clinique. Ces exemples nous montrent que les conditions physiques de ces sels

sont défailantes, quoique les radicaux de support en soient physiologiques.

Mais si le radical biologique d'un lactobionate est une solution particulièrement heureuse, il n'en reste pas moins qu'il existe d'autres radicaux qui réunissent sur eux les conditions désirées. La voie reste ouverte à la synthèse.

Avant d'aborder la question du nouveau sel double de calcium des acides lactique et pyruvique nous allons dire quelques mots sur les propriétés de l'acide lactique et pyruvique.

ACIDE LACTIQUE ET PYRUVIQUE

Acide lactique : $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COOH}$ résulte de l'hydrogénation (réduction) de l'acide pyruvique. L'acide lactique est le plus fréquent des acides de fermentation et le seul acide-alcool se formant dans l'estomac. Nous savons que l'acide lactique se trouve normalement dans le sang, que le foie, par un mécanisme complexe est capable de transformer cet acide en glycogène. On peut le trouver en faible quantité dans l'urine. L'acide lactique est le seul composé qui, surtout après le travail musculaire, soit éliminé aussi bien par la sueur que par l'urine.

En résumé l'acide lactique est un produit intermédiaire du métabolisme et par conséquent facilement tolérable.

En effet le radical de l'acide lactique est physiologique ; nous savons que l'acide lactique se trouve dans le sang à une concentration qui atteint 10 mg % et qu'il se forme de grandes quantités dans le corps, même à l'état de repos.

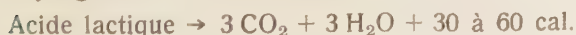
L'anion peut être soit brûlé partiellement dans notre organisme, soit se transformer en glycogène. Si le foie est capable d'employer l'acide lactique pour le réintégrer dans le cycle général du métabolisme du glycogène, nous savons également que le glycogène peut redonner, par scission, de l'acide lactique par une réaction en sens inverse.

Selon la théorie de Meyerhof, la phase oxybiotique de dégradation du glycogène est marquée par une réaction couplée, l'une au cours de laquelle le glycogène se dédouble en acide lactique sans l'intermédiaire de l'oxygène (phase anoxybiotique), l'autre qui est caractérisée par une « resynthèse » de glycogène avec apport indispensable d'oxygène pour comburer l'autre fraction de l'acide lactique (phase oxybiotique).

En fait, cette conception n'est plus admise aujourd'hui que pour le muscle de grenouille isolé. Il n'y a pas de resynthèse de glycogène à partir de l'acide lactique dans le muscle de mammifère in situ ; l'acide lactique formé diffuse immédiatement dans le torrent circulatoire et parvient au foie qui le retransforme en glycogène.

Cet acide n'en est pas moins énergétique ; il mérite bien sa dénomination de biologique.

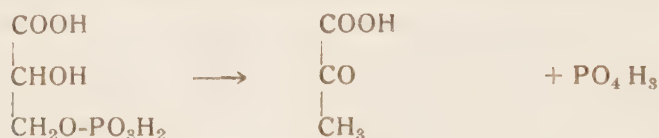
Ses réactions peuvent s'inscrire schématiquement comme suit :



Le radical de l'acide lactique répond donc aux conditions posées ; malheureusement le lactate de calcium ne remplit pas entièrement les conditions physiques, sa solubilité est médiocre, les solutions sont instables. Le lactate de calcium a été néanmoins utilisé.

Le radical de l'acide pyruvique $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$ est, lui aussi, un radical essentiellement biologique ; tout comme l'acide lactique, il sert à la formation de glycogène hépatique, et ceci en tant que substance intermédiaire du catabolisme glucidique dont il constitue le pivot essentiel. Son origine ne provient pas seulement du métabolisme des glucides : il est, en tant qu'acide, un terme de passage entre les protéines et le glucose ; le chien dépancréaté, en effet, et nourri exclusivement d'albumines, est affecté d'une telle glycosurie que les réserves en glycogène ou en graisse ne peuvent expliquer cette dernière sans l'intervention des protéines.

Nous connaissons encore les liaisons qui unissent l'acide phosphoglycérique à l'acide pyruvique, selon l'équation simplifiée :



ainsi que les relations de l'acide adénylique et de ses composés avec l'acide pyruvique. Mais ici encore, le sel calcique de l'acide pyruvique n'est que très peu soluble, de telle sorte qu'il ne peut être utilisé comme tel.

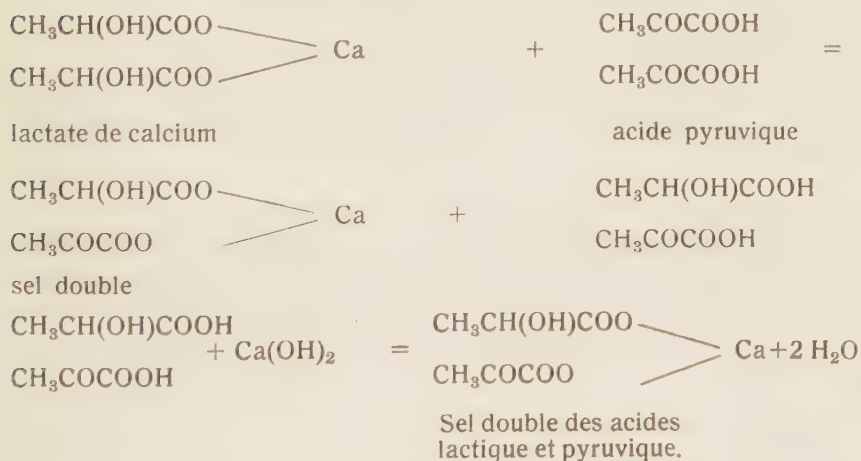
Les sels doubles ont parfois une meilleure solubilité que les sels simples ; aussi est-ce sur cette hypothèse que le Professeur Frommel et ses collaborateurs se sont appuyés pour réaliser une synthèse nouvelle.

SYNTHESE DU SEL CALCIQUE DOUBLE DE L'ACIDE LACTIQUE ET DE L'ACIDE PYRUVIQUE

Cette synthèse se réalise le mieux et le plus simplement par le procédé suivant : à une quantité égale de lactate de calcium on ajoute une quantité d'acide pyruvique à froid. On neutralise avec de l'hydrate de calcium, puis l'on précipite à l'alcool et l'on filtre. On précipite une seconde fois les eaux-mères à l'éther et l'on mélange les deux poudres que l'on sèche jusqu'à poids constant au vide. Le rendement est quantitatif.

Ce sel double est blanc, il se laisse tyndalliser ou mieux stériliser par filtration et se solubilise facilement dans l'eau distillée à un pH de 6,4.

Les réactions se passent selon les formules suivantes :



Alors que 10 cm³ à 10 % de galactogluconate de calcium contiennent 0,092 gr de calcium, le sel double des acides lactique et pyruvique contient dans 10 cm³ à la concentration de 10 % 0,187 gr de calcium, soit environ le double de calcium.

CONTROLE BIOLOGIQUE DU SEL DOUBLE DE CALCIUM DES ACIDES LACTIQUE ET PYRUVIQUE

Ce sel a été expérimenté à une solution de 6,5 %.

A) *Tolérance de notre sel double en injections sous-cutanées dans l'oreille du lapin.*

Nous savons que cette injection est le test le plus sensible pour pré-juger de la tolérance d'un produit pour le tissu cellulaire ou musculaire de l'homme, le tégument de l'oreille du lapin reposant sur le cartilage présente en effet une forte tendance à s'ulcérer.

Les quantités injectées, qui sont celles de l'expérience standard, furent de 0,2cm³ ; le tissu cellulaire ne manifesta aucune réaction et ceci résulte de l'observation poursuivie plusieurs jours.

B) *Tolérance de l'endoveine de l'oreille du lapin.*

L'injection quotidienne pratiquée plusieurs jours de suite nous montra que l'endoveine ne subit aucune altération par les injections de notre solution.

C) *Surposologie endoveineuse chez le lapin.*

Nous avons injecté des lapins de 4 kg, à raison de 5 cm³ plusieurs jours de suite, sans remarquer le moindre incident sur le comportement de l'animal. Le lapin urine dès l'injection terminée ; son oreille marque une forte réaction vasodilatatrice durant quelques minutes, tous phénomènes que l'on observe également après l'injection de galactogluconate.

D) *Injection intramusculaire à l'homme.*

Aucune sensation douloureuse.

E) *Injection sous-cutanée à l'homme.*

Aucune sensation douloureuse

CONCLUSIONS

La clinique demande des sels de calcium injectables dont l'administration et l'absorption soient rapides et qui bénéficient de l'action ionique.

Pour résoudre ce problème pratique, nous possédons plusieurs voies de réalisation ; la plus usitée jusqu'à ce jour consiste à produire un sel dont le radical de support soit biologique. Le galactogluconate de calcium Sandoz appartient à ce groupe, il en est la tête de ligne. En effet, le galactogluconate de calcium est soluble, stable, et les radicaux des bioses sont physiologiques.

Un nouveau sel double de calcium des acides lactique et pyruvique correspond aux mêmes exigences ; ce sel est soluble et stable, les radicaux de support sont biologiques puisque l'acide lactique et l'acide pyruvique sont des composants normaux du métabolisme des glucides et forment les chaînons physiologiques de la synthèse vitale du glycogène.

Ce nouveau sel est toléré parfaitement du tissu cellulaire sous-cutané de l'oreille du lapin et de l'endoveine de ce même animal. La surposologie n'est accompagnée d'aucune manifestation.

Ce nouveau sel est donc biologique dans son essence et ne peut avoir aucune contre-indication, comme il en est d'ailleurs pour le galactogluconate de calcium.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMMON, R. — *Die Hemmungskörper der Cholinesterase*. Erg. Enzymforsch., 1943, 9, 35-69.
2. BARATH, E. — *Experimentelle Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Doppelwirkung des Kalziums auf das vegetative Nervensystem*. Med. Klin., 1924, 20, 1621-1622.
3. BERLINER, K. — *The effect of calcium injections on the human heart*. Amer. J. Med. Sci., 1936, 191, 117.
4. BLUM, L., AUBEL, E. et HAUSKNECHT, R. — *Action diurétique des sels de calcium. Mécanisme de cette action*. C. r. Soc. Biol., Paris, 1921, 85, 950-952.
5. BLUM, L. et CARLIER, P. — *De l'emploi des diurétiques mercuriels. Application au traitement de l'ascite, de la cirrhose atrophique du foie et de la cirrhose cardiaque*. Pr. méd., 1928, 36, 353-355.
6. CHIARI, R. und JANUSCHKE, H. — *Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalziumsalze*. Arch. exp. Path. Pharm., 1911, 65, 120-127.
7. DEMOLE, V. — *Pharmakologisch anatomische Untersuchungen zum Problem des Schlafes*. Arch. exp. Path. Pharm., 1927, 120, 229-258.
8. FISCHER, H. — *Beitrag zur Frage des Synergismus zwischen Digitalis- und Calciumwirkung*. Arch. exp. Path. Pharm., 1928, 130, 194-241.
9. FLURY, F. und ZERNIK, F. — *Zusammenstellung der toxischen und lethalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere*. In Abderhalden Hdb. biol. Arbeitsmeth., IV, (7B), 1289-1422.
10. FROMMEL, E. — *L'action du chlorure de calcium. Etude électrocardiographique expérimentale*. Arch. mal. cœur, 1927, 20, 85-101.
11. FROMMEL, E. et WOLFERMANN, A. — *L'influence du galactoglyconate de calcium sur les symptômes d'excitabilité médullaire et bulbaire*. Schweiz. med. Wschr., 1942, 72, 1205-1207.
12. HAMBURGER, H.J. und HEKMA, E. — *Quantitative Studien über Phagocytose. III. Beitrag zur Biologie der Phagocyten. Einfluss von Ionen*. Biochem. Z., 1908, 9, 275-306.
13. HETÉNYI, G. — *Die Blutkalkregulation im menschlichen Organismus. I. Mitt. Fragestellung und Methodik*. Z. f. ges. exp. Med., 1924, 43, 123-130.
14. HETÉNYI, G. — *Die Blutkalkregulation im menschlichen Organismus. II. Mitt. Die Kalkaraemische Reaktion bei Gesunden*. Z. f. ges. exp. med., 1924, 43, 131-136.
15. JANSEN, W.H. — *Kalstoffwechsel, Blutkalkgehalt und Kalkwirkung. Zugleich ein Beitrag zur biologischen Wertigkeit verschiedener Kalksalze, nach experimentellen Untersuchungen am Menschen*. Klin. Wschr., 1924, 3, 715-719.

16. KALLOS, P. — *Experimentelle Beiträge zur Calciumtherapie allergischer Zustände. II. Mitt. Die Entstehung und Verhütung der Pleuritis exsudativa.* Arch. int. Pharmacodyn., 1941, 65, 249-258.
17. LIEBERMAN, A.L. — *Studies on calcium. V. Blood and urine levels of calcium after peroral and deep muscular administration of calcium gluconate in man.* J. Pharmacol. exp. Ther., 1931, 43, 139-145.
18. MANCKE, R. — *Untersuchungen über die Wirkung des Calciumchlorids auf das Warmblüterherz.* Arch. exp. Path. Pharm., 1930, 149, 67-75.
19. RINGER. — J. of Physiol., 1883, 4, 370.
D'après : ANONYME. — *Calcium. Rôle physiologique. Etude pharmacologique. Applications thérapeutiques.* Publication Bureau Scientif. Sandoz.
20. ROTHBERGER, C.J. und WINTERBERG, H. — *Ueber die Verstärkung der Herztätigkeit durch Calcium.* Arch. ges. Physiol., 1911, 142, 523-530.
21. ROTHLIN, E. — *Zur Physiologie der Kalzium-Therapie.* Schweiz. med. Wschr., 1927, 57, 388-395.
22. ROTHLIN, E. — *Experimentelle Untersuchungen über Resorption und Wirkungsweise des gluconsauren Calciums.* Z. ges. exp. Med., 1930, 70, 634-657.
23. ROTHLIN, E. — *Les bases physiologiques de la calcithérapie.* Coimbra méd., 1935, tiré à part 25 pp.
24. ROTHLIN, E. — *Ueber Yperit-Erfahrungen bei Mensch und Tier.* Schweiz. med. Wschr., 1942, 72, 385-388.
25. ROTHLIN, E. und SCHALCH, W.R. — *Ueber die Beziehungen zwischen Blutdruck und Exsudationshemmung durch Calcium.* Z. f. ges. exp. Med., 1934, 94, 114-120.
26. ROTHLIN, E. und SCHALCH, W.R. — *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Calciums auf den Blutdruck. Beschreibung einer Methodik für unblutige Blutdruck-Bestimmung.* Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 1934, 47, 253-283.
27. SCHRETZENMAYR, A. — *Ueber die Gefäßtonuswirkung und den Angriffspunkt des Calciums.* Arch. exp. Path. Pharm., 1931, 161, 630-640.
28. ZONDEK, S.G. — *Ionengleichgewicht und Giftwirkung.* Dtsch. med. Wschr., 1921, 47, 855-857.

Ouvrages Généraux

- ANONYME. — *Calcium. Rôle physiologique. Etude pharmacologique. Applications thérapeutiques.* Publication du Bureau scientif. Sandoz, 143 pp.
- BLADERGROEN, W. — *Chimie et physique médicale.* Wepf et Co., Bâle, 1943, 148 pp.
- HAZARD, R. — *Anions et cations.* Pp. 365-381, in *Pharmacodynamie biochimique* par BACQ Z.M., et al., Masson, Paris, 1954, 1008 pp.
- POLONOVSKI, M. — *Biochimie médicale.* Pp. 373-549. Masson, Paris, 1952, 813 pp.
-

[The body of the document contains several paragraphs of text that are extremely faint and illegible due to fading or poor reproduction quality. The text appears to be organized into distinct sections, possibly separated by headings or subheadings, but the specific content cannot be discerned.]

